シンポジウム 3 日本における血清脂質低下の大規模試験から何を学ぶか

コレステロール低下療法の海外における大規模臨床試験¹堀 正 二² 増 山 理²

高コレステロール血症は、動脈硬化の重要な危険因子である。実際、疫学的な検討において、血清コレステロール値が高いほど、心臓死や非致死性の心筋梗塞などの主要冠動脈イベントの発生率が高い¹⁾ (Fig. 1)。血清コレステロール値を低下させることにより、冠動脈疾患患者においては冠動脈イベントの再発を減少させ、総死亡率を低下させること (2次予防)、および、冠動脈疾患のない高コレステロール症患者において冠動脈イベントの初発を減少させること (1次予防) が海外の大規模臨床試験により実証されている。本稿では、これらの大規模臨床試験の最新結果を紹介することにより、コレステロール低下療法の動脈硬化予防における意義について概説する。

I. HMG CoA 還元酵素阻害薬を用いた高コレステロール血症治療による冠動脈疾患の2次予防

HMG CoA 還元酵素阻害薬を用いた高コレステロール血症治療による冠動脈疾患2次予防の大規模試験はたくさんある (Table 1) が、ここでは、そのうちの代表的な二つを中心に紹介する²⁻⁴⁾。一つは、食餌療法中の総コレステロール値が 212~309 mg/dl の高脂血症を有する狭心症または心筋梗塞の既往のある患者にシンバスタチンまたはプラセボを投与した検討である (4S スタディ)²⁾。この検討で、平均 5.4 年の追跡期間中に、総死亡率は 30%、主要冠動脈イベントは 34% の低下がみられた (Fig. 2)。明らかに、冠動脈疾患を伴う高コレステロール血症にシンバスタチンは有効であった。また、プラバスタチンを用いたより大規模の冠動脈疾患2次予防の臨床試験結果が昨年報告されたが

(LIPID スタディ)、結果については同様であった。

一方、血清コレステロール値が正常または軽度高値の冠動脈疾患においても HMG CoA 還元酵素阻害薬の投与が2次予防に有効であることが示された (CARE スタディ)⁴⁾。この検討は、総コレステロール値が 240 mg/dl 未満、LDL コレステロール値が 115~174 mg/dl の陳旧性心筋梗塞症例を対象に行われた。平均 5 年の追跡期間中、死亡率には有意な効果がみられなかったが、プラバスタチン投与により主要冠動脈イベントは 24% 低下し、有意な効果がみられた (Fig. 3)。また、治療前の LDL コレステロール値が高いものほどこの効果は大きく、治療前の LDL コレステロール値が 125 mg/dl 以下の症例では効果がみられなかった。

これらの結果を基準に、アメリカでは現在、冠動脈疾患を有する高コレステロール血症例においては、LDL コレステロール値 130 mg/dl 以上を治療対象とするように勧告している⁵⁾。

II. コレステロール降下の目標値

冠動脈疾患の2次予防における LDL コレステロール値低下の目標は、100 mg/dl と勧告されているが、この基準については、必ずしも確立されているわけではない⁶⁾。LDL コレステロール値が 130 mg/dl より高い領域におけるコレステロール降下の効果については異論がない。しかし、130 mg/dl 以下の領域においては、それ以上下げても意味がないのか、下げれば下げるほどよいのかについては定見がない。最近、その問題に関して 4S スタディおよび CARE スタディのデータが公表された^{6,7)}。4S スタディにおいては、LDL コレステロール値が 130 mg/dl 以下の領域において、それ以上の領域に比べ効果は小さいが、それでも下げる効果はあるというものであった⁶⁾。

一方、CARE スタディにおいては、LDL コレステロール値が 130 mg/dl 以下になった症例間においては、LDL コレステロール値が低くてもその予後においては大差ないという結果であった⁷⁾。すなわち、4S スタディにおいては、LDL コレステロール値は下げれば下げるほどよいという結果で

¹ 1998 年 6 月、第 30 回日本動脈硬化学会総会 (東京) において発表。

² 大阪大学医学部第一内科

Megatrial of cholesterol lowering therapy

Masatsugu Hori and Tohru Masuyama: First Department of Medicine, Osaka University Medical School, Osaka, Japan

Key words: HMG CoA reductase inhibitor, LDL cholesterol, Hyperlipidemia, Coronary artery disease

原稿受取日: 1998 年 8 月 7 日

Table 1 コレステロール降下療法による冠動脈疾患 2 次予防の大規模臨床試験.

試験名	症例数	追跡 日数	研究目的	研究者 (国名)
PLAC-I (1993)	408	3	冠動脈疾患の既往のある高コレステロール血症患者に対する冠動脈硬化の伸展抑制効果, 心血管イベント抑制効果の検討	Pitt (アメリカ)
PLAC-II (1994)	151	3	冠動脈疾患の既往のある高コレステロール血症患者に対する頸動脈硬化の伸展抑制効果, 心血管イベント抑制効果の検討	Furberg (アメリカ)
KAPS (1994)	447	3	大部分が冠動脈疾患の既往のない高コレステロール血症患者に対する頸動脈硬化の伸展抑制効果, 心血管イベント抑制効果の検討	Salonen (フィンランド)
REGRESS (1994)	885	2	冠動脈疾患の既往のある高コレステロール血症患者に対する冠動脈硬化の伸展抑制効果, 心血管イベント抑制効果の検討	Bruschke (オランダ)
4S (1994)	4,444	5.4	冠動脈疾患の既往のある高コレステロール血症患者に対する冠動脈疾患再発抑制効果の検討	4S グループ (ノルウェー)
CARE (1996)	4,159	5	冠動脈疾患の既往のある血清コレステロールが平均レベルの患者に対する冠動脈疾患再発抑制効果の検討	Braunwald (アメリカ)
LIPID (1997)	9,014	5	冠動脈疾患の既往のある高コレステロール血症患者に対する冠動脈疾患再発抑制効果の検討	Tonkin (オーストラリア)

Fig. 1 血清コレステロール値と冠動脈疾患死との関連。MRFIT スタディにおける 361, 662 例の結果。文献 1 より引用・改変。

Fig. 2 4S スタディにおける, 総死亡率, 主要冠動脈イベント発生率。文献 2 より引用・改変。

あり, 一方, CARE スタディにおいては, 130 mg/dl 以下であればそれよりも下げる必要はないという結果であった。

両スタディの結果は異なったが, いずれのスタディにおいても, LDL コレステロール値を 130 mg/dl 以下にする必要があるという点では合致していた。すなわち, LDL コレ

Fig. 3 CARE スタディにおける, 主要冠動脈イベント発生率。文献 4 より引用・改変。

ステロール値は 130 mg/dl 以下にしなければならず, また 100 mg/dl 以下にすることが望ましい。しかし, 薬剤投与によって 130 mg/dl 以下にはなっているが 100 mg/dl 以下にならない症例において, さらにコレステロール値を下げるべきかは, 他の危険因子など各々の症例における特殊事情を考慮した臨床的な判断に基づくべきであろう。

III. 高コレステロール血症治療による冠動脈疾患の 1 次予防

高コレステロール血症治療による冠動脈疾患 1 次予防の大規模試験もいくつかあるが (Table 2), ここではプラバスタチンを用いた検討である WOS スタディを紹介する⁸⁾。WOS スタディは, 心筋梗塞の既往のない 45~64 歳の高コレステロール血症男性患者, 合計 6,595 例を対象に行われた大規模試験である。平均 4.9 年の追跡期間中, 主要冠動脈イベント発生率はプラバスタチン投与により 31% 低下した (Fig. 4)。主要冠動脈イベント発生率は, プラセボ群では, 治療前 LDL コレステロール値と良好に相関したが, プ

Table 2 コレステロール降下療法による冠動脈疾患1次予防のための大規模臨床試験。

試験名	対象者数 治療群 対照群		年齢 (歳)	観察期間 (年)	薬 剤	脂質変化率		結 果
WHO Cooperative Trial	5,331	5,295	30~59	9.3	クロフィブラート	TC	9%↓	CHD 20% 減少 総死亡増加
Lipid Research Clinics	1,906	1,900	35~59	7.4	コレステラミン	TC	8%↓	CHD 19% 減少 総死亡 有意差なし
Helsinki Heart Study	2,051	2,030	40~55	5	ゲムフィプロジル	TC TG HDL-C	10%↓ 35%↓ 10%↑	CHD 34% 減少 総死亡 有意差なし
West of Scotland Coronary Prevention Study	3,202	3,293	45~64	4.9	プラバスタチン	TC LDH-C HDL-C TG1	20%↓ 26%↓ 5%↑ 2%↓	CHD 31% 減少 心血管死 31% 減少 総死亡 22% 減少

Fig. 4 WOSCOPS スタディにおける、主要冠動脈イベント発生率と総死亡率。文献8より引用・改変。

ラバスタチン群では、治療前 LDL コレステロール値との間に明瞭な関係がみられなかった。プラバスタチン群では、主要冠動脈イベント発生率はむしろ治療による LDL コレステロール値の低下率との間に関係がみられた⁹⁾。すなわち、LDL コレステロール値低下率が 20% に至るまでは、LDL コレステロール値に応じた主要冠動脈イベント発生率の低下がみられた (Fig. 5)。しかし、LDL コレステロール値の 20% 以上の低下は必ずしも、それ以上のイベント発生率の低下をもたらさなかった。

IV HMG CoA 還元酵素阻害薬と HMG CoA 還元酵素阻害薬以外の薬剤の比較

HMG CoA 還元酵素阻害薬によるコレステロール値低下は冠動脈疾患の 1 次予防にも 2 次予防にも効果がある。また、高コレステロール血症において HMG CoA 還元酵素阻害薬による 1% の LDL コレステロール値の低下は 2% 弱の主要冠動脈イベント発生率の低下をもたらす。これ

Fig. 5 LDL コレステロール値低下率と主要冠動脈イベント発生率の低下の程度との関連。文献9より引用・改変。 **Fig. 6** コレスチラミン投与に伴う LDL コレステロール値低下率と主要冠動脈イベント発生率の低下の程度との関連。文献10より引用・改変。

は、シンバスタチンを用いた2次予防の検討においても、プラバスタチンを用いた1次予防・2次予防の検討においても同様である。HMG CoA 還元酵素阻害薬以外の薬剤による大規模臨床試験については、たとえばコレステラミンによるものがある¹⁰⁾。約11%のLDLコレステロール値の低下は、19%の主要冠動脈イベント発生率の低下を伴っており、これはHMG CoA 還元酵素阻害薬でみられたLDLコレステロール値低下の程度と主要冠動脈イベント発生率低下の程度の比率に等しい (Fig. 6)。すなわち、HMG CoA 還元酵素阻害薬以外の従来のコレステロール降下剤を用いた場合、LDLコレステロール値はHMG CoA 還元酵素阻害薬ほどには低下しないが、主要冠動脈イベント発生率はコレステロール値低下に相当した分だけHMG CoA 還元酵素阻害薬と同様に低下することが示唆された。

V. 食餌療法、ライフスタイル改善の効果

ここまでに述べた海外の大規模臨床試験結果は、食餌療法に加えた薬剤の効果を検討したものである。しかし、より厳密に低コレステロール・高多価不飽和脂肪酸食による食餌療法を施行したときには、普通食の摂取時に比べ、総コレステロール値は約13%低下することが大規模臨床試験で報告されている¹¹⁾。このとき、主要冠動脈イベント発生率は約23%低下しており、コレステロール値の低下率と主要冠動脈イベント発生率低下の程度との関係はHMG CoA 還元酵素阻害薬や非HMG CoA 還元酵素阻害薬による薬剤療法とほぼ同等である。すなわち、薬剤によろが食餌療法によろが、コレステロール値の低下率と主要冠動脈イベント発生率低下の程度との関係は同じということである。食餌療法によるコレステロール値の低下に加えて禁煙指導を行った場合には、コレステロール値の低下に相当する以上の主要冠動脈イベント発生率の低下が見られる¹²⁾。Hjermannらによる1,232名の中年男性の検討では、食餌療法に禁煙指導を行ったところ、13%の総コレステロール値の低下に対し、主要冠動脈イベントは47%低下した。

最近、低脂肪食、中等度の有酸素運動、ストレス管理法、禁煙指導などによりライフスタイルを改善した例や食物繊維を多く摂取した例では、冠動脈狭窄が軽減することが報告されており、血清コレステロール値の低下によらない動脈硬化の予防・進展抑制や退縮についても、報告されている^{13,14)}。

VI. ま と め

海外の大規模臨床試験によれば、コレステロール低下療法は冠動脈疾患患者や動脈硬化性疾患患者において、将来の冠動脈イベントのリスクを軽減し、生存期間を延長させる¹⁵⁾。しかし、最適な目標値や薬剤反応性の不良例での対処

法などについては、今後の検討が待たれる。また、HMG CoA 還元酵素阻害薬以外の薬剤や食餌療法によるコレステロール低下によっても冠動脈イベントのリスクは軽減し、その効果はHMG CoA 還元酵素阻害薬とほぼ同等である。コレステロール低下療法に加え、禁煙・運動・ストレス管理などによりライフスタイルを改善したり、また食物繊維摂取を増やすことにより、さらに冠動脈イベントのリスクが軽減される。

文 献

- 1) MRFIT research group, personal communication, 1989, as reported in National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on population strategies for blood cholesterol reduction. *Circulation*, 83: 2154-2232, 1991
- 2) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344: 1383-1389, 1994
- 3) Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al.: Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program. *Circulation*, 92: 2419-2425, 1995
- 4) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.: For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 335: 1001-1009, 1996
- 5) Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. National Cholesterol Education Program: second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol (Adult Treatment Panel II). *Circulation*, 89: 1329-1445, 1994
- 6) Pedersen TJ, Olsson AG, Faergeman O, et al.: Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Circulation*, 97: 1453-1460, 1998
- 7) Sacks FM, Royce LA, Davis BR, et al.: Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation*, 97: 1446-1452, 1998
- 8) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al.: For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 333: 1301-1307, 1995
- 9) West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*, 97: 1440-1445, 1998

- 10) Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA, 251 : 365- 374, 1984
- 11) Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, et al. : A controlled clinical trial of a diet high in unaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. Circulation, 39-40 (Suppl 2) : 1-63, 1969
- 12) Hjermann I, Holme I, and Leren P. : Oslo study diet and antismoking trial. Results after 102 months. Am J Med, 80 (Suppl 2A) : 7-11, 1986
- 13) Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. : For the Lifestyle Heart Trial. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? Lancet, 336 : 129-133, 1990
- 14) Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, et al. : Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. JAMA, 275 : 447-451, 1996
- 15) Grundy SM, Baladay GJ, Criqui MH, et al. : When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. Circulation, 95 : 1683-1685, 1997